

纳米科学与技术



国家出版基金项目  
NATIONAL PUBLISHING FOUNDATION

# 氧化铁纳米材料 制备、表征、应用与安全性

唐 萌 等 编著



科学出版社



国家出版基金项目  
NATIONAL PUBLICATION FOUNDATION

纳米科学与技术

# 氧化铁纳米材料：制备、 表征、应用与安全性

唐 萌 等 编著

科 学 出 版 社

北 京

## 内 容 简 介

本书系统介绍了氧化铁纳米材料的应用领域、制备方法、特性与表征、一般毒性、致突变性、代谢动力学、细胞毒理学、毒性解决方案、总结与展望等方面的内容。应用部分主要介绍了氧化铁纳米材料在磁共振成像检测、基因工程、肿瘤热疗、涂料等领域的应用;制备部分介绍了物理、化学以及生物等几种常规制备方法;特性与表征部分介绍了氧化铁纳米材料的电磁性能、力学性能、热学性能、光学性能、XRD 表征、透射电镜及光谱分析、扫描电镜分析、团簇的扫描探针显微术、光谱学和磁共振表征等;在一般毒性方面,介绍了氧化铁纳米材料经不同途径(消化道、呼吸道、静脉等)染毒的急性毒性、亚急(慢)性毒性;在致突变性和毒代动力学方面,介绍了常规的致突变试验和毒物代谢动力学的结果以及离体细胞的毒性研究,并且介绍了降低氧化铁纳米材料毒性、提高其安全性的方案及其在体内和在环境中的降解和转归;最后对进一步的研究进行了客观的分析与展望。充分体现了氧化铁纳米材料研究“以人的健康为主,以环境为本”的理念。

本书可作为相关专业的大学生、研究生和教学科研人员的参考书,也可供生物医学工程、磁共振成像、肿瘤治疗、分析检测、纳米生产企业、政府管理部门、安全评估部门和预防医学技术人员阅读和参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

氧化铁纳米材料:制备、表征、应用与安全性 / 唐萌等编著. —北京:科学出版社,2014

(纳米科学与技术 / 白春礼主编)

ISBN 978-7-03-041125-9

I. 氧… II. 唐… III. 纳米材料-氧化铁-研究 IV. O614. 81

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 125240 号

丛书策划:杨震 / 责任编辑:张淑晓 / 责任校对:彭涛

责任印制:钱玉芬 / 封面设计:陈敬

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2014 年 6 月第 一 版 开本:720×1000 1/16

2014 年 6 月第一次印刷 印张:17 1/2

字数:340 000

定价:88.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)



## 《纳米科学与技术》丛书编委会

顾 问 韩启德 师昌绪 严东生 张存浩

主 编 白春礼

常务副主编 侯建国

副主编 朱道本 解思深 范守善 林 鹏

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

陈小明 封松林 傅小锋 顾 宁 汲培文 李述汤

李亚栋 梁 伟 梁文平 刘 明 卢秉恒 强伯勤

任咏华 万立骏 王 琛 王中林 薛其坤 薛增泉

姚建年 张先恩 张幼怡 赵宇亮 郑厚植 郑兰荪

周兆英 朱 星

## 《纳米科学与技术》丛书序

在新兴前沿领域的快速发展过程中,及时整理、归纳、出版前沿科学的系统性专著,一直是发达国家在国家层面上推动科学与技术发展的重要手段,是一个国家保持科学技术的领先权和引领作用的重要策略之一。

科学技术的发展和应用,离不开知识的传播:我们从事科学研究,得到了“数据”(论文),这只是“信息”。将相关的大量信息进行整理、分析,使之形成体系并付诸实践,才变成“知识”。信息和知识如果不能交流,就没有用处,所以需要“传播”(出版),这样才能被更多的人“应用”,被更有效地应用,被更准确地应用,知识才能产生更大的社会效益,国家才能在越来越高的水平上发展。所以,数据→信息→知识→传播→应用→效益→发展,这是科学技术推动社会发展的基本流程。其中,知识的传播,无疑具有桥梁的作用。

整个 20 世纪,我国在及时地编辑、归纳、出版各个领域的科学技术前沿的系列专著方面,已经大大地落后于科技发达国家,其中的原因有许多,我认为更主要的是缘于科学文化的习惯不同:中国科学家不习惯去花时间整理和梳理自己所从事的研究领域的知识,将其变成具有系统性的知识结构。所以,很多学科领域的第一本原创性“教科书”,大都来自欧美国家。当然,真正优秀的著作不仅需要花费时间和精力,更重要的是要有自己的学术思想以及对这个学科领域充分把握和高度概括的学术能力。

纳米科技已经成为 21 世纪前沿科学技术的代表领域之一,其对经济和社会发展所产生的潜在影响,已经成为全球关注的焦点。国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)会刊在 2006 年 12 月评论:“现在的发达国家如果不发展纳米科技,今后必将沦为第三世界发展中国家。”因此,世界各国,尤其是科技强国,都将发展纳米科技作为国家战略。

兴起于 20 世纪后期的纳米科技,给我国提供了与科技发达国家同步发展的良好机遇。目前,各国政府都在加大力度出版纳米科技领域的教材、专著以及科普读物。在我国,纳米科技领域尚没有一套能够系统、科学地展现纳米科学技术各个方面前沿进展的系统性专著。因此,国家纳米科学中心与科学出版社共同发起并组织出版《纳米科学与技术》,力求体现本领域出版读物的科学性、准确性和系统性,全面科学地阐述纳米科学技术前沿、基础和应用。本套丛书的出版以高质量、科学性、准确性、系统性、实用性为目标,将涵盖纳米科学技术的所有领域,全面介绍国内外纳米科学技术发展的前沿知识;并长期组织专家撰写、编辑出版下去,为我国

纳米科技各个相关基础学科和技术领域的科技工作者和研究生、本科生等,提供一套重要的参考资料。

这是我们努力实践“科学发展观”思想的一次创新,也是一件利国利民、对国家科学技术发展具有重要意义的大事。感谢科学出版社给我们提供的这个平台,这不仅有助于我国在科研一线工作的高水平科学家逐渐增强归纳、整理和传播知识的主动性(这也是科学研究回馈和服务社会的重要内涵之一),而且有助于培养我国各个领域的人士对前沿科学技术发展的敏感性和兴趣爱好,从而为提高全民科学素养作出贡献。

我谨代表《纳米科学与技术》编委会,感谢为此付出辛勤劳动的作者、编委会委员和出版社的同仁们。

同时希望您,尊贵的读者,如获此书,开卷有益!

中国科学院院长

国家纳米科技指导协调委员会首席科学家

2011年3月于北京

# 前 言

氧化铁纳米材料由于其独特的超顺磁性质,成为目前生物医学领域应用较为广泛的一类纳米材料,在磁共振成像和肿瘤治疗方面有着很大的优势。由于氧化铁纳米材料在人体内的使用,其毒性和毒理学参数及相应的生物效应和安全性等一系列问题就成了人们关注的焦点。英国爱丁堡大学的 Ken Donaldson 教授说:“纳米技术给工程、电子、医学和信息学带来了巨大的极好的机会,但是对于纳米颗粒的广泛使用给人类健康带来的潜在威胁有必要进行仔细的研究。”

本书由中国科学院武汉物理与数学研究所、上海市职业安全健康研究院、华东理工大学以及东南大学的二十多位教授和博士、硕士研究生共同撰写完成。本书除了汇集国内外氧化铁纳米材料毒理学、安全性及生物效应的相关研究成果外,主要是将我们 973 课题组近几年在氧化铁纳米材料毒理学研究方面所做的工作奉献给大家。目前,关于氧化铁纳米材料的安全性问题,全世界报道得并不多。我们将收集到的结果在书中一一加以介绍,希望这些数据能够为从事氧化铁纳米材料研究方面的科研院所、大专院校的专家学者、研究生、相关企业和消费者在其研究、安全生产和使用方面提供有价值的信息。

本书共分 8 章。第 1 章介绍了氧化铁纳米材料在磁共振成像检测、基因工程、肿瘤热疗、涂料等领域的应用情况;第 2 章介绍了氧化铁纳米材料的物理、生物以及化学等制备方法;第 3 章介绍了氧化铁纳米材料的电磁性能、力学性能、热学性能、光学性能以及 XRD 表征、透射电镜及光谱分析、扫描电镜分析、团簇的扫描探针显微术、光谱学和磁共振表征;第 4 章介绍了不同途径(经消化道、经呼吸道、经腹腔、经静脉等)氧化铁纳米材料的毒性,包括急性毒性和亚急(慢)性毒性;第 5 章介绍了氧化铁纳米材料的致突变试验以及毒物代谢动力学研究的结果;第 6 章介绍了国内外氧化铁纳米材料的生物相容性标准以及离体细胞的毒性研究结果;第 7 章为氧化铁纳米材料毒性解决方案,主要介绍了几种不同修饰方法降低纳米材料毒性的可能性;第 8 章主要对氧化铁纳米材料的研究现状进行了总结,并探讨了今后尚需进一步研究的内容和方向。

我们由衷地感谢 973 项目首席科学家——赵宇亮研究员在本书的编辑和出版过程中给予的支持和帮助,感谢国家重点基础研究发展计划项目(973 项目, No. 2006CB705600)、国家重大科学研究计划(No. 2011CB933400)、国家自然科学基金(No. 30972504, 81172697)和国家出版基金的资助,感谢支持和帮助我们的各位朋

友,感谢参与本书编写的各位老师和同学! 是他们的辛勤劳动和不懈努力,才使得本书得以按期奉献给广大读者。另外,对书中被引用文献的作者在此一并致谢!

由于水平有限,加之时间较紧,挂一漏万之处在所难免,敬请相关专家及广大读者批评指正。

作 者

2014年初夏于南京



# 目 录

《纳米科学与技术》丛书序

前言

第 1 章 氧化铁纳米材料的应用领域	1
1.1 在磁共振成像检测和生物学中的应用	1
1.1.1 新一代氧化铁微粒磁共振成像造影剂	2
1.1.2 检测超顺磁氧化铁微粒的磁共振成像方法	3
1.1.3 以超顺磁氧化铁微粒为探针的磁共振细胞影像	3
1.1.4 以超顺磁氧化铁微粒为探针的磁共振分子影像	10
1.1.5 小结	11
1.2 在基因工程中的作用	12
1.2.1 基因工程的概念	12
1.2.2 基因载体的性质	12
1.2.3 磁性氧化铁纳米粒的特点	12
1.2.4 在基因工程中应用的基础研究	13
1.2.5 在基因工程中的应用前景	14
1.3 在肿瘤热疗中的应用	15
1.3.1 肿瘤磁靶向热疗的概念及原理	15
1.3.2 应用于肿瘤磁靶向热疗的磁性纳米粒种类	16
1.3.3 在肿瘤热疗中的应用	20
1.3.4 问题与展望	23
1.4 在涂料中的应用	24
1.4.1 在油漆中的应用	25
1.4.2 在新型涂料中的应用	26
1.5 在其他方面的应用	27
1.5.1 在环境领域的应用	27
1.5.2 在催化领域的应用	28
参考文献	29
第 2 章 氧化铁纳米材料的制备方法	40
2.1 物理制备方法	40
2.1.1 高能机械球磨法	40

2.1.2	超声沉淀法	40
2.1.3	喷雾热解法	41
2.1.4	冷冻干燥法	41
2.1.5	物理气相沉积法	41
2.1.6	惰性气体冷凝法	41
2.2	生物合成方法	41
2.3	化学制备方法	43
2.3.1	化学沉淀法	45
2.3.2	模板法	48
2.3.3	水热法	51
2.3.4	高温分解法	52
2.3.5	溶胶-凝胶法	54
2.3.6	多元醇法	55
2.3.7	气相法	56
2.3.8	超声波分解	57
2.3.9	流动注射合成	57
2.3.10	电化学方法	59
2.4	磁性纳米颗粒在临床诊断中的应用	62
	参考文献	63
<b>第3章</b>	<b>氧化铁纳米材料的特性与表征</b>	<b>70</b>
3.1	氧化铁纳米材料的特性	70
3.1.1	电磁性能	70
3.1.2	力学性能	77
3.1.3	热学性能	79
3.1.4	光学性能	82
3.2	氧化铁纳米材料的表征	87
3.2.1	氧化铁纳米材料的X射线衍射表征	88
3.2.2	氧化铁纳米材料的透射电镜及光谱分析	93
3.2.3	氧化铁纳米材料的扫描电镜分析	99
3.2.4	氧化铁纳米材料的扫描探针显微术	104
3.2.5	氧化铁纳米材料的光谱学和磁共振表征	110
	参考文献	122
<b>第4章</b>	<b>氧化铁纳米材料的一般毒性</b>	<b>125</b>
4.1	急性毒性	125
4.1.1	经消化道急性毒性	125

4.1.2 经呼吸道急性毒性	127
4.1.3 经腹腔急性毒性	128
4.1.4 经静脉急性毒性	129
4.2 亚急(慢)性毒性	133
4.2.1 经消化道亚急(慢)性毒性	133
4.2.2 经呼吸道亚急(慢)性毒性	134
4.2.3 经腹腔亚急(慢)性毒性	135
4.2.4 经静脉亚急(慢)性毒性	137
参考文献	143
<b>第5章 氧化铁纳米材料的致突变试验和代谢动力学研究</b>	145
5.1 致突变试验	145
5.1.1 纳米材料的致突变试验概述	145
5.1.2 鼠伤寒沙门氏菌肝微粒体酶试验	145
5.1.3 小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验	146
5.1.4 小鼠精子畸变试验	147
5.1.5 纳米材料可能的遗传毒理学机理	148
5.1.6 小结	149
5.2 毒物代谢动力学	149
5.2.1 毒物代谢动力学概述	149
5.2.2 氧化铁纳米粒在动物体内的分布	149
5.2.3 经修饰的氧化铁纳米粒在动物体内的代谢动力学	150
5.2.4 外加磁场对氧化铁纳米粒体内分布的影响	152
5.2.5 免疫球蛋白修饰对氧化铁纳米粒体内分布的影响	152
5.2.6 小结	153
参考文献	154
<b>第6章 氧化铁纳米材料的生物相容性及细胞毒理学研究</b>	156
6.1 生物相容性	156
6.1.1 生物相容性的概念	156
6.1.2 医用材料生物相容性评价程序的发展及相关标准	157
6.1.3 生物相容性的分类及评价方法	161
6.1.4 氧化铁纳米材料的生物相容性	164
6.1.5 小结	166
6.2 对细胞凋亡的影响	166
6.2.1 细胞凋亡概述	166
6.2.2 细胞凋亡的生物学变化	167

6.2.3	细胞凋亡的几种检测方法	168
6.2.4	对凋亡细胞的形态学影响	170
6.2.5	对细胞凋亡率的影响	173
6.2.6	对细胞周期的影响	173
6.2.7	对细胞质膜的改变	175
6.2.8	对细胞 DNA 的影响	178
6.2.9	对线粒体膜电位的影响	180
6.2.10	对凋亡细胞相关蛋白和酶的影响	183
6.3	对亚细胞组分功能的影响	186
6.3.1	对细胞膜的损伤作用	186
6.3.2	对微粒体的损伤作用	188
6.3.3	对溶酶体的损伤	190
6.4	对细胞的氧化应激作用	192
6.4.1	自由基与氧化损伤	192
6.4.2	氧化铁纳米粒对细胞的氧化应激作用	196
6.5	对细胞钙离子浓度的影响	200
6.5.1	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 纳米粒子对 RAW264.7 细胞[Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> 的影响	201
6.5.2	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 纳米粒子对细胞[Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> 影响机制研究	206
6.5.3	不同时间 Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 纳米粒子对 HepG2 细胞[Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> 的影响	209
6.6	对细胞其他方面的毒性作用	211
6.6.1	纳米 Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 对仓鼠肺成纤维细胞的毒性作用	211
6.6.2	纳米 Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 对 A549 细胞的毒性研究	213
6.6.3	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 纳米粒子对 RAW 264.7 细胞活力的影响	213
6.6.4	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 纳米粒子对 HepG2 细胞活力的影响	214
6.6.5	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 纳米粒对人正常肝细胞 HL-7702 的细胞毒性	214
6.6.6	超顺磁性铁纳米粒标记对视网膜前体细胞体外培养的影响	215
6.6.7	磁性氧化铁纳米粒对 HeLa 和 HEK293 细胞的毒性作用	215
	参考文献	215
<b>第 7 章</b>	<b>氧化铁纳米材料毒性解决方案</b>	<b>220</b>
7.1	不同化学修饰对氧化铁纳米材料毒性的影响	220
7.1.1	有机小分子修饰	221
7.1.2	无机分子修饰	223
7.1.3	聚合物大分子修饰	225
7.2	不同尺度的氧化铁纳米材料对毒性的影响	231
7.2.1	尺度小于 10nm 的氧化铁纳米材料	231

---

7.2.2 尺度为 10~19 nm 的氧化铁纳米材料	232
7.2.3 尺度为 20~39 nm 的氧化铁纳米材料	233
7.2.4 尺度为 40~59 nm 的氧化铁纳米材料	233
7.2.5 尺度为 60~100 nm 的氧化铁纳米材料	234
7.3 表面不同基团和电荷对毒性的影响	235
7.4 氧化铁纳米粒在体内的清除	239
参考文献	240
<b>第 8 章 总结与展望</b>	<b>247</b>
8.1 纳米材料的安全性评价	247
8.1.1 纳米材料安全性评价框架	247
8.1.2 纳米材料安全性研究的主要方向	248
8.1.3 纳米材料的安全性评价程序相关问题	249
8.1.4 氧化铁纳米材料毒理学研究的现状及发展趋势	251
8.2 氧化铁纳米材料毒性解决方案的构想	254
8.2.1 降低氧化铁纳米材料毒性可能的几种方案	254
8.2.2 氧化铁纳米材料安全性研究措施和构想	255
8.2.3 评价纳米材料对人类和环境风险的建议步骤	256
参考文献	258
索引	260

# 第 1 章 氧化铁纳米材料的应用领域

## 1.1 在磁共振成像检测和生物医学中的应用

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术自 1973 年问世以来,由于具有功能强和无损伤等特性而备受生物医学工作者的青睐,现已成为临床诊断和基础研究中必不可少的重要工具之一。在其发展的早期,磁共振成像主要是解剖成像,用于观测生理和病理条件下生物体在解剖结构和形态学上的变化。20 世纪 90 年代初磁共振成像开始被用于研究生物体的功能与活动机理,出现了所谓的磁共振功能成像。随着生物医学研究日新月异的发展与进步,人们对磁共振成像技术提出了更多的要求,如探测神经传导通路与过程;活体、动态检测细胞在生物体内的迁移及转运;早期、快速、准确诊断包括肿瘤、阿尔茨海默病和心脑血管疾病等在内的重大疾病。常规的磁共振成像技术已不能满足这些需求。随着近年来材料科学的快速发展,各类新型磁共振成像造影剂(contrast agent)不断出现,为磁共振成像技术的发展增添了新的活力。

磁共振成像造影剂一般都是顺磁性物质,它们能够通过改变生物体内局部组织中水质子的弛豫速率来提高正常与病变部位的成像对比度(临床上称为增强)或显示体内器官与组织的功能状态<sup>[1]</sup>。近年来各种新型磁共振成像造影剂发展非常迅速,但大致上可分为两类:一类是顺磁性金属离子的螯合物,主要是以元素周期表中过渡元素或镧系金属(如钆、镉、锰、镨等)的离子为核心,通过化学键将其与一些螯合剂结合,形成高稳定性的螯合物,常用的有 Gd-DTPA<sup>[2,3]</sup>、Dy-DTPA<sup>[4]</sup>、Dy-DTPA-BMA<sup>[5]</sup>和 Mn-DPDP<sup>[6]</sup>等;另一类就是超顺磁性金属氧化物微粒,其中应用最广、最具代表性的就是超顺磁氧化铁微粒。

早在 1978 年就有人提出磁性氧化铁微粒可用作磁共振成像造影剂<sup>[7]</sup>。1985 年,Joseph 小组首次报道了以磁性氧化铁微粒为造影剂的动物磁共振成像实验<sup>[8]</sup>。磁性氧化铁微粒作为磁共振成像造影剂最早用于临床是在 20 世纪 80 年代,当时其功能主要是肝脏造影。临床结果证明它对恶性肝肿瘤有较好的显像效果<sup>[9]</sup>。早期的氧化铁微粒造影剂结构简单,尺寸较大,粒径一般在微米级。随着近年来纳米技术和磁共振成像技术的飞速发展,研发新一代的氧化铁微粒磁共振成像造影剂(主要是指超顺磁氧化铁纳米粒)以及以其为探针的磁共振成像技术吸引了各领域科技工作者和工业界越来越多的关注。新一代氧化铁微粒造影剂区别于

传统氧化铁微粒造影剂之处不仅仅在于尺寸上的大小,还在于它可以进行表面修饰,通过与特异性受体、抗体和转染剂的结合,从而被塑造成具有靶向性的生物探针,用于磁共振细胞影像和分子影像,可以活体、动态地检测各类细胞的功能活动以及细胞内的分子过程。本节旨在介绍以新一代超顺磁氧化铁微粒为探针的磁共振成像技术及其在生物医学研究中的应用。

### 1.1.1 新一代氧化铁微粒磁共振成像造影剂

用作磁共振成像造影剂的超顺磁氧化铁微粒,其粒径一般在几纳米到几千纳米不等,通常具有以下基本结构:内部以顺磁性的  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ 、 $\text{Fe}_3\text{O}_4$  或它们的复合物为核心,外部采用高分子材料或有机小分子(如葡聚糖、羧基化葡聚糖、柠檬酸盐和聚乙二醇等)包裹,其目的是提高氧化铁微粒在生物环境中的稳定性(避免通过自聚集产生沉淀)和生物兼容性。如要求造影剂具有靶向性,包裹层外还需修饰特异性受体、单克隆抗体等生物分子,以提高不同细胞或组织对其的特异性吸附或吸收。超顺磁氧化铁微粒的合成方法很多,常用的有共沉淀与微乳剂法<sup>[10,11]</sup>、超声波辐射法<sup>[12]</sup>和铁前驱体热分解技术<sup>[13-15]</sup>等。不同合成方法获得的颗粒在粒径大小、颗粒尺寸分布、结晶性以及磁学性质等方面都存在很大的差异<sup>[16]</sup>。

超顺磁氧化铁微粒在生物体内的分布及其药代动力学一般由颗粒的尺寸大小、表面包裹物和后修饰材料的性质所决定。文献报道,粒径的大小和表面修饰的不同可直接影响到吞噬细胞对氧化铁微粒的吞噬效率<sup>[17]</sup>。根据目前较为公认的分类方法<sup>[18]</sup>,直径大于 50nm 的颗粒一般称为超顺磁氧化铁(SPIO)微粒,多用于血管丰富的组织的造影,如肝脏和脾脏等<sup>[19]</sup>;直径在 50nm 以下的颗粒一般称为超小超顺磁氧化铁(ultrasmall superparamagnetic iron oxide,USPIO)微粒,主要用于淋巴结和关节等组织的造影<sup>[20]</sup>。相对于 SPIO 而言,USPIO 由于尺寸较小和表面修饰方便等原因而被更多地用于合成具有靶向性的生物探针,用于磁共振细胞影像和分子影像。

与其他类型的磁共振造影剂相比,超顺磁氧化铁微粒造影剂具有一些独特的性质:①超顺磁性。一般情况下,氧化铁微粒的弛豫效率比常用的顺磁性的钆螯合物的弛豫效率高很多<sup>[21]</sup>,这一性质使得 MRI 对氧化铁微粒具有很高的检测灵敏度。文献报道,使用造影剂后,MRI 在生物体中可检测到的最低铁含量为 23.3fmol,这一灵敏度可与 PET 相媲美<sup>[22]</sup>。②良好的生物相容性。金属离子螯合物造影剂在生物环境中可能发生降解,使金属离子游离出来,而游离的镧系金属离子(如  $\text{Gd}^{3+}$ )通常都具有很强的生物毒性<sup>[23]</sup>。氧化铁微粒则不同,它的主要成分是生物可降解的铁,即使由于造影剂降解生成游离态的铁,在生物环境中也可通过正常的生化途径被细胞再循环和再利用,因此不具有长期生物毒性。据文献报道,细胞中的葡聚糖酶会溶掉葡聚糖包裹在氧化铁微粒上的一部分葡聚糖,但暴露的氧化铁会很快被溶解为铁离子,并随即成为合成血红蛋白的原料<sup>[24-26]</sup>;且作为

异物进入体内的氧化铁微粒虽然会被吞噬细胞吞噬,但在一定量的条件下并不会引起吞噬细胞的活化<sup>[17]</sup>。③易观察性。生物组织中超顺磁氧化铁微粒不仅可通过磁共振成像来观察,还可用光学显微镜、电子显微镜和组织化学的方法来检测<sup>[27]</sup>。④强可塑性。对超顺磁氧化铁微粒进行各种后修饰相对容易,通过化学键可将超顺磁氧化铁微粒表面包裹层与具有靶向性的官能团或配体直接连在一起<sup>[28]</sup>。此外,超顺磁氧化铁微粒的磁学性质以及它的后修饰潜力也可通过运用不同的合成方法、改变它的尺寸来实现人为调控<sup>[18]</sup>。

### 1.1.2 检测超顺磁氧化铁微粒的磁共振成像方法

当存在外加磁场时,超顺磁氧化铁微粒会产生巨大的磁矩,导致其周围局部磁场的均匀性,并且它还会与周围的水质子发生偶极相互作用,这些效应缩短了周围水质子的纵向弛豫时间( $T_1$ )和横向弛豫时间( $T_2$ ),有关这方面的理论分析在很多文献中都有深入的讨论<sup>[29,30]</sup>。由于超顺磁氧化铁微粒改变了其周围水质子的弛豫时间,其所在位置的磁共振信号强度就会发生变化,因此可通过磁共振成像的方法检测到它们在生物组织中所处的位置。不过,磁共振图像上所观测到的超顺磁氧化铁微粒对磁共振信号强度的影响还与成像参数的选择有关。采用不同的成像方法,超顺磁氧化铁微粒所在区域在图像上的信号强度变化不同。如采用长回波时间(TE)的成像序列(即  $T_2$  或  $T_2^*$  加权),超顺磁氧化铁微粒所在区域的信号强度降低,呈暗信号;如采用短 TE(回波时间)、短 TR(恢复时间)的成像序列(即  $T_1$  加权),超顺磁氧化铁微粒所处区域的信号强度增强,呈亮信号。超顺磁氧化铁微粒造影剂对组织的  $T_1$ 、 $T_2$  的影响还取决于颗粒大小。随着粒径的增加,造影剂的  $T_2$  弛豫率逐渐增大, $T_1$  弛豫率逐渐减小<sup>[31]</sup>。因此,对于  $T_2$  弛豫效果明显的 SPIO 造影剂来说,一般采用  $T_2/T_2^*$  加权像来检测;而对于尺寸小的、单分散性好的 USPIO 造影剂,则一般采用  $T_1$  加权成像,但有时也用  $T_2/T_2^*$  加权像来检测<sup>[32,33]</sup>。

### 1.1.3 以超顺磁氧化铁微粒为探针的磁共振细胞影像

超顺磁氧化铁微粒造影剂的一个最主要的应用就是磁共振细胞影像。所谓磁共振细胞影像是利用 MRI 方法在生物活体中无损地检测和研究生物细胞内的分子过程的技术。传统的细胞水平的生物学研究主要依赖于组织化学的方法,虽然具有很高的检测灵敏度和特异性,但需要组织切片,所以只局限于离体检测。细胞影像(cellular imaging)是近年来伴随着影像学技术的发展而出现的一个新概念,它是指利用影像学的方法在活体(*in vivo*)条件下无创性地测量和表征细胞水平上的生物过程,包括细胞的增生、分化、迁移和聚集等。由于具有完全无创伤性和高空间分辨率等优点,磁共振成像是现有细胞影像方法中最重要的检测手段之一,而以超顺磁氧化铁微粒为探针的磁共振成像又是其中发展最快、应用最广的方



法。这种方法的主要原理是通用细胞自身的吞噬/内吞作用或转染将超顺磁氧化铁微粒引入待观测细胞,对其进行磁标记。标记后的细胞本身可视为“探针”或“示踪剂”,利用相应的磁共振成像方法就可活体、动态地检测这些标记后的细胞在生物体内的活动情况。

#### 1.1.3.1 超顺磁氧化铁微粒与吞噬细胞成像

单核吞噬细胞(mononuclear phagocyte)主要包括血液中的单核细胞(monocyte)、体腔及组织中的巨噬细胞(macrophage)、肝脏中的 Kuffer 细胞以及脑组织中的小胶质细胞(microglia)等<sup>[34]</sup>。单核吞噬细胞共有的特性就是可通过吞饮及吞噬作用摄取进入组织的异物。一般来说,当超顺磁氧化铁微粒造影剂作为异物进入生物体后,就会被吞噬细胞识别并吞噬,这也使得吞有氧化铁纳米微粒的吞噬细胞被“磁标记”而成为探针。可利用磁共振成像技术跟踪并检测这些吞噬细胞在体内的迁移与活动,进行细胞影像研究<sup>[17,35,36]</sup>。

恶性肝癌的诊断是以超顺磁氧化铁微粒为探针的磁共振影像最早、也是最重要的临床应用之一<sup>[9,37]</sup>。肝癌一般可分为两类:原发性肝癌和肝转移瘤。原发性肝癌主要由长期慢性肝炎或肝硬化引起<sup>[38,39]</sup>。肝转移瘤则是原发于其他组织或器官中的癌细胞通过淋巴系统、血液等途径转移至肝脏而引起的恶性肿瘤。恶性肝癌组织区别于正常肝组织和良性肝肿瘤的一个显著特征就是 Kuffer 细胞缺乏。注射顺磁氧化铁微粒造影剂后,正常肝组织和良性肝肿瘤中的 Kuffer 细胞会大量吞噬氧化铁微粒而在  $T_2/T_2^*$  加权磁共振像上呈暗信号。肝癌组织由于 Kuffer 细胞缺乏,不能摄取氧化铁微粒,所以造影前后信号强度变化不明显,从而与正常肝组织和良性肝肿瘤形成对比。大量临床试验已证明,与常规磁共振成像相比,使用顺磁性氧化铁微粒造影剂能够提高正常肝组织与恶性肝癌组织之间的对比度,精确定位肝癌病灶,降低恶性肝癌的最小检测尺寸(最小检出尺寸小于 3cm),并有效区分恶性与良性肝肿瘤,从而提高了磁共振对肝癌的检测率和正确率<sup>[9,40,41]</sup>。用于肝癌临床诊断的超顺磁氧化铁微粒造影剂 Feridex 早在 1996 年就通过了美国食品及药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)的认证。

超顺磁氧化铁微粒也可以用来鉴别良性和恶性淋巴结肿大。淋巴系统是恶性肿瘤转移与扩散的重要途径之一。肿瘤细胞侵入淋巴系统后,沿淋巴管转移至淋巴结,引起淋巴结肿大。对淋巴结肿大的鉴别与分析有利于原发性病灶的定位与诊断,可为提供临床治疗方案及判断预后提供具有重要价值的信息。常规磁共振成像和 CT 诊断淋巴转移主要以尺寸大小作为评判的标准<sup>[42]</sup>,没有特异性,而且有研究表明使用这种判据并不一定正确<sup>[43]</sup>。超顺磁氧化铁微粒增强的磁共振成像可以解决这一问题,这种方法可以完全独立于尺寸标准而准确区分良性与恶性淋巴结肿大。静脉注射造影剂后,氧化铁微粒会到达组织间隙并通过毛细淋巴管进